

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

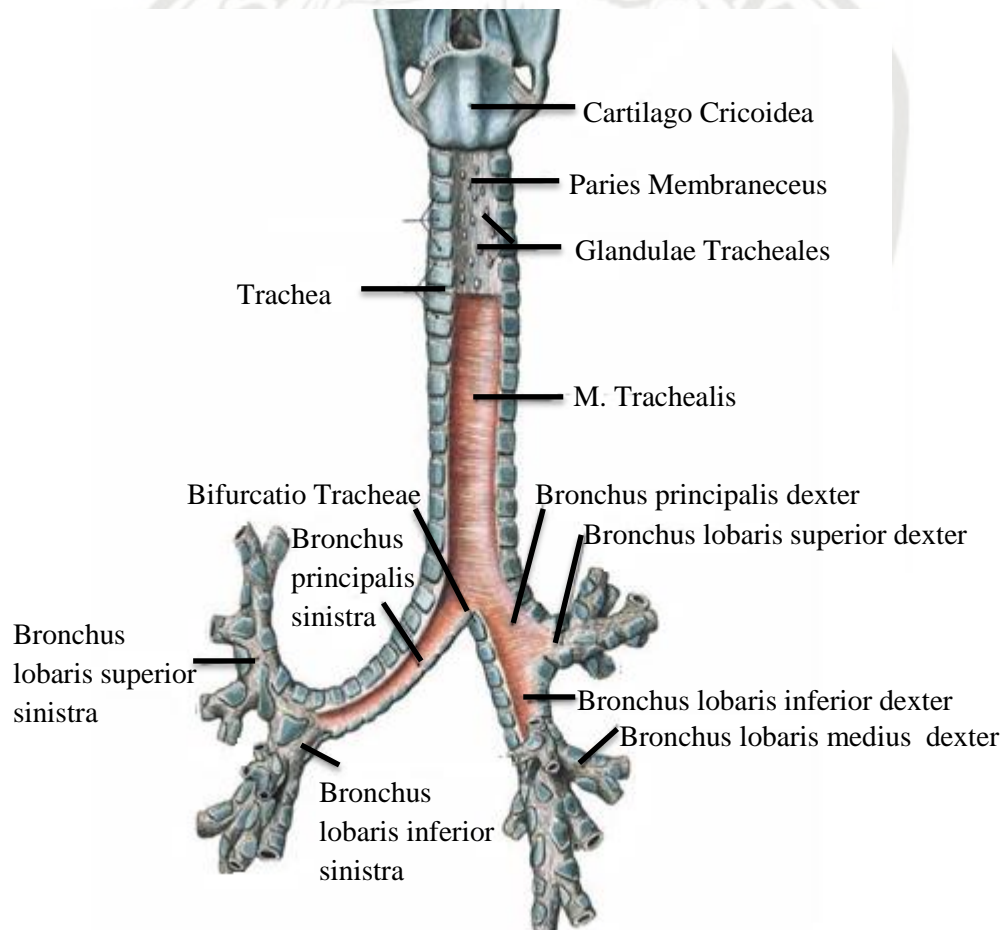
#### 2.1 Bronkus

##### 2.1.1 Anatomi Histologi dan Fisiologi Bronkus

Struktur utama sistem pernapasan terdiri dari saluran pernapasan bagian atas (jalan napas) dan saluran pernapasan bagian bawah (saluran napas). Batas antara saluran pernapasan bagian atas dan bawah adalah pinggir bawah kartilago krikoida. Saluran udara pernapasan bagian bawah dimulai dari ujung bawah trakea (kartilago krikoida) sampai bronkiolus terminalis. Trakea yang panjangnya antara 10-12 cm, dibentuk oleh sekitar 20 lapis kartilago berbentuk huruf C dan berakhir ketika bercabang menjadi dua di karina (Djojodibroto, 2009).

Disebutkan pula dalam bukunya, *Respirologi (Respiratory Medicine)*, 2009, bagian yang tidak berkartilago di sebelah posterior daripada trakea disebut trakea membranosa. Pada ketinggian vertebra torakalis ke-4 atau setinggi sambungan antara manubrium dengan tulang iga ke-2, trakea bercabang dua di karina menjadi bronkus utama kanan dan bronkus utama kiri. Pada tempat masuknya bronkus utama, kedua ujung kartilago bertemu membentuk cincin kartilago yang sempurna, namun tidak lagi berbentuk huruf C melainkan berbentuk huruf O. Bronkus utama kanan lebih pendek dibandingkan dengan bronkus utama kiri serta sudut yang dibentuk oleh bronkus utama kanan terhadap trakea lebih tajam daripada sudut yang dibentuk oleh bronkus utama kiri terhadap trakea (Djojodibroto, 2009).

Lempeng-lempeng kartilago pada dinding trakea dan bronkus utama berfungsi untuk mencegah kolaps selama perubahan tekanan udara dalam paru-paru. Cabang-cabang dari trakea dilapisi dengan silia dan epitel yang menghasilkan mukus. Apabila ada benda asing atau debu yang masuk akan terperangkap di mukosa kemudian disapukan oleh silia ke laring dan dibatukkan keluar (Gibson, 2003). Bronkus bercabang-cabang lagi dan seterusnya menjadi semakin kecil, membentuk bronkiolus yang tidak memiliki penyokong kartilago, melainkan memiliki dinding otot polos yang dapat berkontraksi untuk menyempitkan saluran pernapasan (Gibson, 2003).



(Paulsen, 2013)

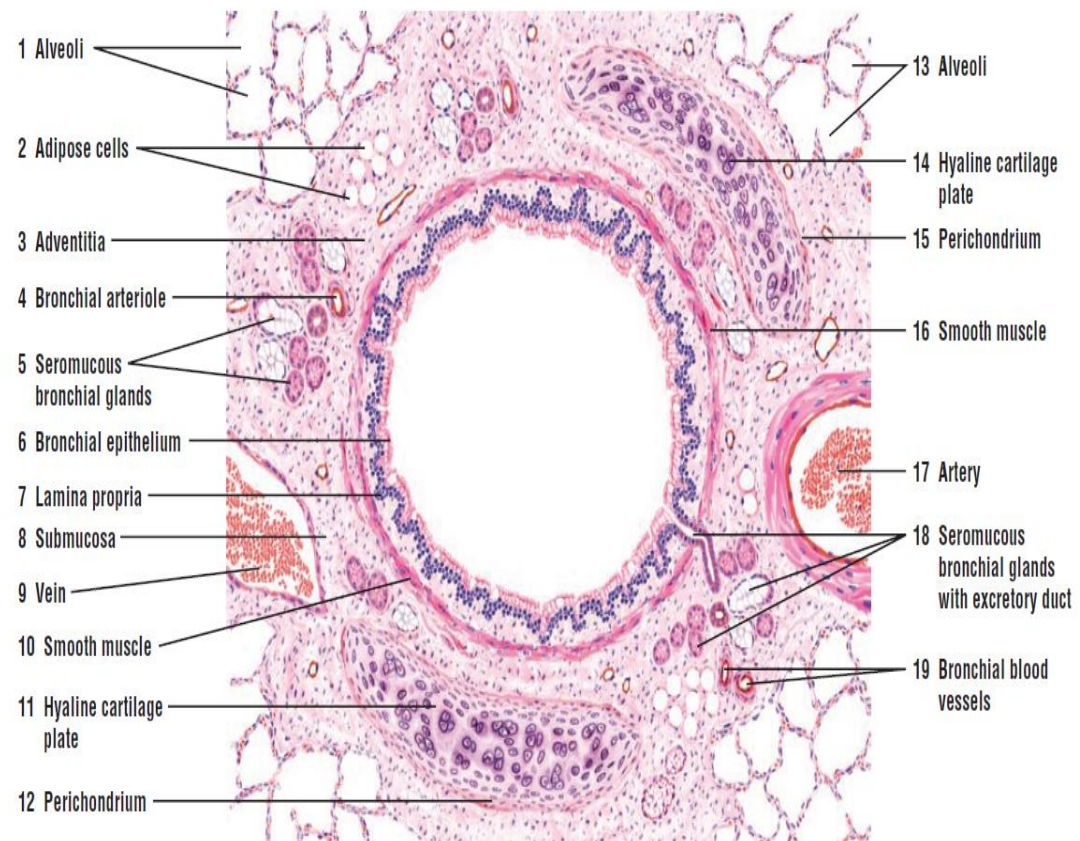
Gambar 2.1  
Anatomi Trakea-Bronkus dan percabangannya  
Potongan Sagittal

### 2.1.2 Histologi Percabangan Bronkus

Trakea bercabang di luar paru-paru dan membentuk bronkus primer kanan dan kiri (ekstrapulmonal) kemudian menjadi bronkus yang lebih kecil dan masuk ke dalam paru (intrapulmonal). Di dalam paru (intrapulmonal) cincin tulang rawan hialin digantikan oleh lempeng tulang rawan hialin tidak beraturan yang mengelilingi bronkus. Sewaktu bronkus terus bercabang dan berkurang ukurannya, jumlah dan ukuran lempeng tulang rawan juga berkurang. Bronkus ekstrapulmonal maupun intrapulmonal dilapisi epitel bertingkat semu silindris bersilia yang ditunjang oleh lapisan tipis lamina propria, jaringan ikat halus dengan serat elastik dan beberapa limfosit. Selapis tipis otot polos mengelilingi lamina propria dan memisahkannya dari submukosa. Submukosa mengandung kelenjar bronkialis seromukosa (Eroschenko, 2012).

Menurut Mescher dalam buku Atlas Histologi dasar Junqueira, 2012 setiap bronkus primer bercabang-cabang dengan setiap cabang yang mengecil sehingga tercapai diameter sekitar 5 mm. Mukosa bronkus besar secara struktural mirip dengan struktur trakea, kecuali pada susunan kartilago dan otot polosnya (Gambar 2.2). Di bronkus primer, kebanyakan cincin kartilago sepenuhnya mengelilingi lumen bronkus, tetapi seiring dengan mengecilnya diameter bronkus, cincin kartilago secara perlahan digantikan lempeng kartilago hialin (Mescher, 2012).

Di lamina propria bronkus, terdapat berkas menyilang otot polos yang tersusun spiral (Gambar 2.2) yang menjadi lebih jelas terlihat di cabang bronkus yang lebih kecil. Kontraksi lapisan otot ini mengakibatkan tampilan mukosa bronkus terlihat berlipat-lipat yang dapat diamati pada sediaan histologis.

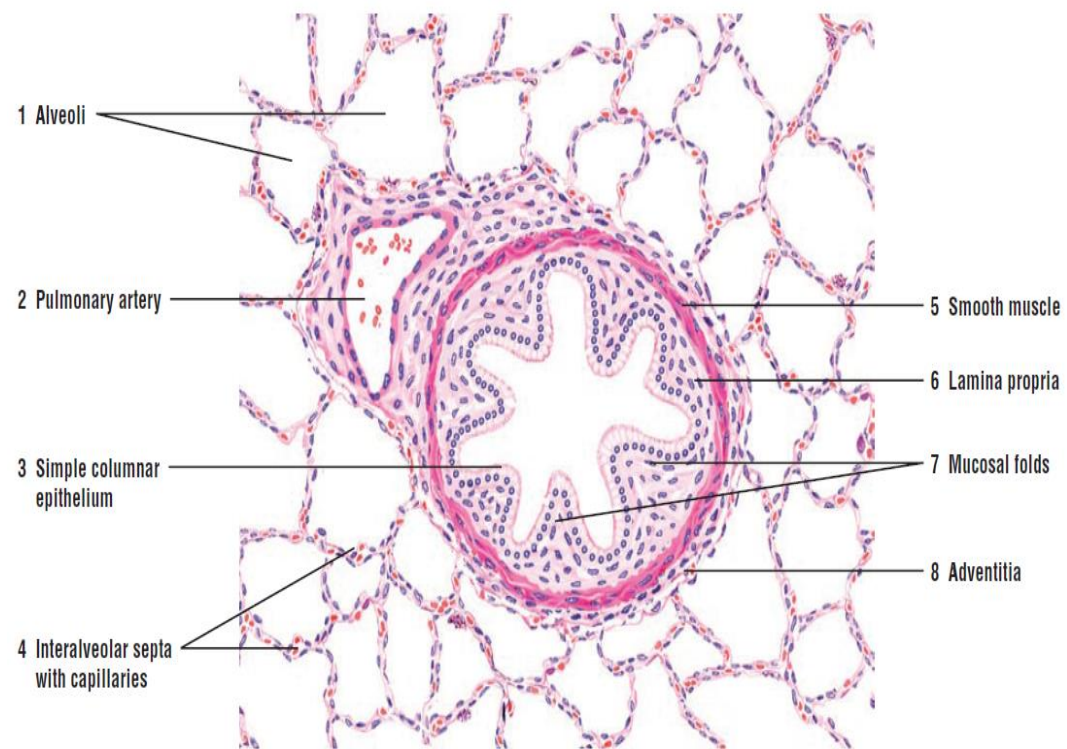


(Eroschenko, 2012)

Gambar 2.2  
Bronkus Intrapulmonal  
Pulasan Hematoksilin-Eosin Perbesaran lemah

Lamina propria juga mengandung serat elastin dan memiliki banyak kelenjar serosa dan mukosa seperti yang terlihat pada gambar 2.2, dengan saluran masing-masing kelenjar tersebut bermuara ke dalam lumen bronkus. Banyak limfosit ditemukan baik di dalam lamina propria maupun di antara sel-sel epitel. Terdapat pula kelenjar getah bening dan paling banyak bisa ditemukan pada tempat percabangan bronkus. Serat elastin, otot polos dan *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT) relatif bertambah banyak seiring dengan mengecilnya bronkus dan berkurangnya kartilago dan jaringan ikat lain (Mescher, 2012).





(Eroschenko, 2012)

Gambar 2.3  
Bronkiolus Terminalis  
Pulasan Hematoksilin-Eosin Perbesaran lemah

Bronkus intrapulmonal membentuk tiga bronkus sekunder (lobaris) dalam paru kanan dan dua bronkus sekunder dalam paru kiri dan selanjutnya membentuk bronkus tersier (segmental) sepuluh buah untuk paru kanan dan delapan buah untuk paru kiri kemudian percabangan selanjutnya semakin mengecil dengan cabang terminal dan disebut Bronkiolus terminalis. Bronkiolus merupakan jalan napas intralobular dengan diameter 5 mm atau kurang, tanpa memiliki kartilago maupun kelenjar dalam mukosanya (Gambar 2.3). Pada bronkiolus yang lebih besar, epitelnya masih epitel bertingkat silindris bersilia, tetapi semakin memendek dan sederhana sampai menjadi epitel selapis silindris bersilia atau selapis kuboid pada bronkiolus terminalis yang lebih kecil (Mescher, 2012).

Disebutkan pula di dalam Atlas Histologi *diFiore* Edisi 11, 2012, bronkiolus terminalis merupakan saluran terkecil untuk menghantarkan udara. Oleh karena adanya kontraksi otot polos, maka lipatan mukosa pada bronkiolus terlihat lebih menonjol pada sediaan histologis. Lapisan otot polos ini mengelilingi lamina propria yang tipis dan selanjutnya dikelilingi oleh adventisia. Di dekat bronkiolus terminalis terdapat sebuah cabang kecil arteri pulmonalis serta dapat ditemukan alveoli yang dikelilingi oleh septum interalveolare tipis dengan kapiler (Eroschenko, 2012)

## 2.2 Rokok

### 2.2.1 Definisi Rokok dan Merokok

Menurut Peraturan Bersama Menteri Kesehatan dan Menteri Dalam Negeri Nomor 7 Tahun 2011, Rokok adalah salah satu produk tembakau yang dimaksudkan untuk dibakar, dihisap dan/atau dihirup termasuk rokok kretek, rokok putih, cerutu, atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica*, dan spesies lainnya atau sintesisnya yang asapnya mengandung Nikotin dan Tar dengan atau bahan tambahan (Departemen Kesehatan, 2011)

Kemudian Rokok secara definisi menurut Mubarak (2002) dalam Novitarani (2015) adalah silinder dari kertas berukuran panjang, antara 70 hingga 120 mm (bervariasi tergantung negara) dengan diameter sekitar 10 mm yang berisi daun-daun tembakau yang telah dicacah. Merokok adalah membakar tembakau kemudian dihisap, baik menggunakan rokok maupun pipa (Jaya, 2009 dalam Novitarani, 2015).

### 2.2.2 Kategori Perokok

#### 1. Perokok Pasif

Perokok pasif adalah asap rokok yang dihirup oleh seseorang yang tidak merokok (*passive smoker*). Asap rokok tersebut bisa menjadi polutan bagi manusia dan lingkungan sekitar. Asap rokok yang terhirup oleh orang-orang bukan perokok karena berada di sekitar perokok bisa menimbulkan *secondhand smoke* (Nasution, 2014).

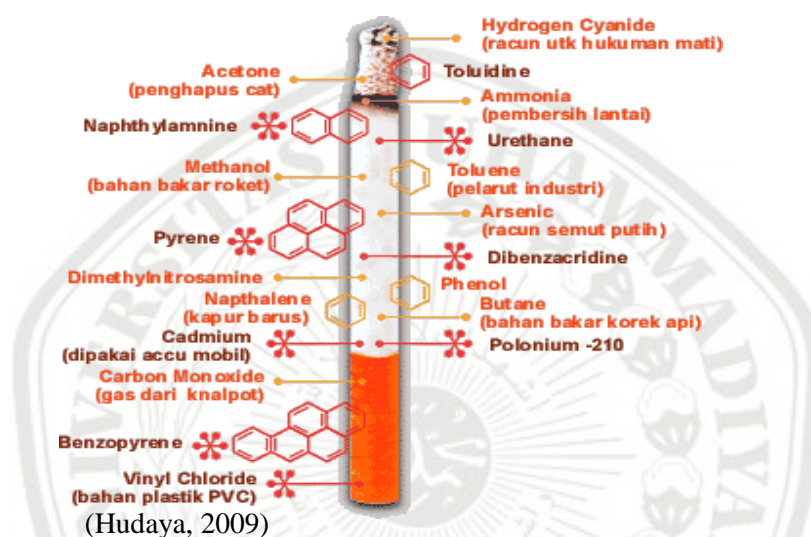
#### 2. Perokok aktif

Perokok aktif adalah orang yang suka merokok dan langsung menghisap serta dapat menimbulkan bahaya bagi kesehatan diri sendiri (perokok) maupun lingkungan yang ada di sekitar. Dari perokok aktif ini dapat digolongkan menjadi tiga bagian: a.) Perokok ringan, yaitu perokok yang merokok kurang dari sepuluh batang per hari. b.) Perokok sedang, yaitu orang yang menghisap rokok sepuluh sampai dua puluh batang per hari. c.) Perokok berat, yaitu orang yang merokok lebih dari dua puluh batang per hari (Nasution, 2014).

### 2.2.3 Kandungan Kimia Berbahaya dalam Rokok dan Asap Rokok

Menurut Surodjo dan Langi (2013) dalam Novitarani (2015) beberapa referensi menyebutkan ada sekitar 3000 macam kandungan zat berbahaya pada rokok. Namun hanya 700 di antaranya yang dikenal dan hanya sekitar 15 yang cukup populer untuk di waspadai yaitu : Akrolein, Karbon Monoksida, Nikotin, Amonia, Asik Formik, Hidrogen Sianida, Nitro Oksida, Formaldehid, Fenol, Asetol, hidrogen sulfida, Piridina, Metil Klorida, Metanol, Tar.

Asap rokok dibentuk oleh asap utama (*mainstream smoke*) dan asap samping (*sidestream smoke*). Asap utama merupakan asap tembakau yang dihirup langsung oleh perokok sedangkan asap samping merupakan asap tembakau yang disebarkan ke udara bebas, yang akan dihirup oleh orang lain atau perokok pasif (Larasati, 2010).



Gambar 2.4  
Kandungan Kimia dalam Rokok

Kandungan bahan kimia pada asap rokok samping ternyata lebih tinggi dibanding asap rokok utama, antara lain karena tembakau terbakar pada temperatur rendah ketika rokok sedang tidak dihisap, pembakaran menjadi kurang lengkap sehingga mengeluarkan lebih banyak bahan kimia (Larasati, 2010).

Asap rokok mengandung berbagai zat yang diketahui dapat menyebabkan kanker, seperti tar, arsen, PAH, nitrosamin, kadmium, formaldehid, kromium, benzen, polonium, 1,3-Butadin, dan akrolein. Tar diakui sebagai komponen paling destruktif dari kebiasaan merokok, terakumulasi di paru-paru perokok sepanjang waktu dan merusak paru-paru melalui bermacam-macam proses biokimia dan mekanik (Sukendro, 2007 dalam Larasati, 2010). Asap rokok juga mengandung



berbagai zat yang tidak menyebabkan kanker tetapi dapat mengganggu kesehatan tubuh. Beberapa di antaranya adalah hidrogen sianida, karbon monoksida, nitrogen oksida, amoniak, sulfur dioksida, toluen, dan lain-lain.

Tabel 2.1 Senyawa-Senyawa yang Terkandung dalam Asap Rokok

Senyawa	Efek
Fase Partikel	
Tar	Karsinogenik
Hidrokarbon aromatik polinuklear	Karsinogenik
Nikotin stimulator	Depresor ganglion, ko-karsinogenik
Fenol	Ko-karsinogenik, iritan
Kresol	Ko-karsinogenik, iritan
$\beta$ -Naftilamin	Karsinogenik
N-Nitrosonomikotin	Karsinogenik
Benzo(a)piren	Karsinogenik
Logam renik	Karsinogenik
Indol akselerator	Tumor
Karbazol akselerator	Tumor
Katekol	Ko-karsinogenik
Senyawa	Efek
Fase Gas	
Karbonmonoksida	Pengurangan transfer dan pemakaian $O_2$
Asam Hidrosianat	Sitotoksin dan iritan
Asetaldehid	Sitotoksin dan iritan
Akrolein	Sitotoksin dan iritan
Amonia	Sitotoksin dan iritan
Formaldehid	Sitotoksin dan iritan
Oksida dari Nitrogen	Sitotoksin dan iritan
Nitrosamin	Karsinogenik
Hidrozin	Karsinogenik
Vinil Klorida	Karsinogenik

(Larasati, 2010)

Asap rokok adalah aerosol heterogen yang dihasilkan dari pembakaran tidak sempurna daun tembakau yang terdiri dari komponen gas, volatil, dan partikel. Sekitar 95%, sebagian komponen asap rokok mengandung komponen fase gas, sisanya adalah komponen fase partikel.

Tabel 2.2 Kadar Nikotin, Tar dan Timah Hitam dalam Asap Rokok

<b>Nama Zat</b>	<b>Kadar</b>
Nikotin	4 – 6 mg
Tar	24 – 45 mg
Karbon monoksida (CO)	400 ppm* (2-6%)
Timah hitam	0,5 µg

\*jumlah gas CO (karbon monoksida) minimum tetapi sudah dapat meningkatkan kadar karboksihemoglobin dalam darah sejumlah 2-16% (Emilia, 2011; Kasiaradja 2014)

#### 2.2.4 Bahaya Asap Rokok bagi Saluran Napas

Asap rokok adalah penyebab utama kerusakan paru-paru. Salah satu kerusakan nyata yang disebabkan oleh asap rokok adalah stress oksidatif. Stress oksidatif yang diakibatkan asap rokok berkaitan dengan peningkatan sekuestrasi neutrofil di mikrovaskuler pulmonal serta ekspresi gen-gen proinflamasi. Selain itu juga memodifikasi fungsi antielastase pada saluran napas yang seharusnya bekerja menghambat elastase neutrofil menjadi tidak berfungsi sehingga terjadi kerusakan pada interstitial alveolus (Marwan, 2005 dalam Larasati, 2010). Oksidan dalam rokok mempunyai jumlah yang cukup untuk memainkan peranan besar terjadinya kerusakan histologis paru, kerusakan fungsi paru dan perkembangannya menjadi penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). Kondisi ini ada hubungannya dengan inaktivasi enzim-enzim proteinase inhibitor, infiltrasi sel radang dan rusaknya epitel saluran pernapasan.

Setiap isapan asap rokok mengandung  $10^{17}$  molekul *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS dari asap rokok atau dari sel-sel inflamasi diperantarai oleh *hydroxyl radical* ( $\text{OH}^\cdot$ ), *peroxynitrite* ( $\text{ONOO}^-$ ), *superoxide anion* ( $\text{O}_2^-$ ) dan *hydrogen peroxide* ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). ROS menyebabkan penurunan pertahanan anti protease, melalui penginaktifan *secretory leukoprotease inhibitor* (SLPI) dan  $\alpha_1$ -antitrypsin ( $\alpha_1$ -AT) serta memperantarai terjadinya peningkatan proteolysis.

Selain itu, ROS juga mengaktifkan *nuclear factor*  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) yang meningkatkan sekresi IL-8 dan TNF- $\alpha$  (Misra, dkk. 2003 dalam Kirana, 2009).

Kebiasaan merokok akan merusak mekanisme pertahanan paru yang disebut *muccocilliary clearance* yang terdiri dari lapisan mukus, reflek batuk, dan makrofag. Lapisan mukus mengandung faktor-faktor yang efektif sebagai pertahanan, yaitu immunoglobulin terutama Immunoglobulin A (Ig A), polimorfonuklear (PMN), interferon dan antibodi spesifik. Reflek batuk berguna untuk mendorong sekresi ke atas sehingga debu atau partikel yang berbahaya bagi tubuh dapat dikeluarkan. Pertahanan terakhir adalah makrofag alveolar yang merupakan sel fagositik, berperan penting dalam mengatasi adanya invasi bakteri. Makrofag alveolar mempunyai sistem enzimatik yang unik dan mampu bergerak bebas sehingga mampu menelan benda atau bakteri kemudian menghancurkannya menggunakan enzim litik tanpa menimbulkan reaksi peradangan. Selain itu, asap rokok akan meningkatkan tahanan jalan napas (*airway resistance*) dan menyebabkan mudah bocornya pembuluh darah di paru, terjadi kenaikan permeabilitas endotel kapiler sehingga menyebabkan protein plasma keluar bersama cairan dan tertimbun di jaringan serta menyebabkan edema. Asap rokok juga diketahui dapat menurunkan respons terhadap antigen sehingga jika ada benda asing masuk ke paru tidak lekas dikenali dan dilawan (Aditama, 2003 dalam Larasati, 2010).

Pada perokok aktif kronis yang terjadi obstruktif kronik berat saluran napas, diketahui dapat terjadi inflamasi, atrofi, metaplasia sel goblet, metaplasia skuamosa dan sumbatan lender pada bronkiolus terminalis dan bronkiolus

respiratorius yang mengakibatkan penyempitan saluran napas (Sudoyo, 2006 dalam Kirana, 2009).

Trakea dan bronkus primer dilapisi oleh epitel silindris bersilia untuk mengkondisikan udara yang masuk dan keluar (Mescher, 2012 dalam Ajie, 2015). Asap pembakaran bahan organik akan melumpuhkan silia, memungkinkan partikel asing berbahaya debu atau bakteri untuk tetap dapat berhubungan dengan membran saluran pernafasan untuk waktu yang lama, sehingga dapat dengan mudah mencapai lamina propria, di mana mereka bisa menyerang kapiler darah atau pembuluh limfatik yang dapat berakibat terhadap peningkatan resiko keracunan. Silia dapat berkurang atau hilang yang dapat mengakibatkan hiperplasia kelenjar penghasil lendir submukosa dan dapat mempengaruhi pembersihan dari saluran nafas. Asetaldehida dan akrolein diduga berperan dalam kerusakan silia. Asetaldehida mampu merusak fungsi silia dengan menghambat aktivitas ATPase dynein silia, dan mengikat protein 26 *ciliary* yang penting dalam fungsi dynein dan tubulin, sedangkan akrolein ditemukan berdampak negatif mengacaukan silia dengan mengurangi frekuensi gerakan silia (Shraideh *et al.*, 2011 dalam Ajie, 2015). Epitel ini dalam penelitian yang dilakukan oleh Widodo *et al.* (2007), terjadi hipertrofi dan hiperplasia sel epitel di sinus, bronkus dan bronkiolus dari tikus putih galur *Sprague dawley* setelah terpapar asap rokok kretek yang memiliki kadar tar, nikotin dan karbon monoksida yang tinggi selama enam minggu. Hipertofi dan hiperplasia ini merupakan mekanisme adaptasi fisik untuk membuat barier pelindung terhadap agen toksik. Hiperplasia pada penelitian ini terjadi karena iritasi bahan aktif yang terkandung dalam rokok (Widodo *et al.*, 2007).



### 2.2.5 Penyakit Akibat Rokok

Menurut Surodjo dan Langi (2013) dalam Novitarani (2015), jenis penyakit yang dipicu akibat merokok dan dapat menyebabkan kematian dalam suatu Negara adalah :

1. Impotensi dan Ejakulasi Dini
2. Infertilitas
3. Kanker Paru-paru
4. Katarak dan
5. Kanker lainnya

Rokok yang merupakan sumber radikal bebas juga dapat menyebabkan obstruksi saluran napas yaitu bronkus kemudian mengakibatkan Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK), Bronkitis Kronis, dan Emfisema (Oemiati, 2013). Baik merokok maupun perokok pasif berperan dalam etiologi dan faktor resiko terjadinya kanker paru (Wilson, 2005 dalam Christine, 2011).

## 2.3 Jeruk Manis

### 2.3.1 Taksonomi

- Kingdom : Plantae
- Divisi : Spermatophyta
- Sub Divisi : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledonae
- Ordo : Rutales
- Keluarga : Rutaceae
- Genus : Citrus
- Spesies : *Citrus aurantium L.*

Sinonim : *Citrus sinensis* (Herbarium, 2014 dalam Ridwansyah, 2015)



(Pramono, 2014)

Gambar 2.5  
Jeruk Manis (*Citrus aurantium L.*)

#### 2.3.2. Kandungan Kimia Jeruk Manis (*Citrus aurantium L.*)

Jeruk manis memiliki beberapa kandungan senyawa kimia yang banyak berperan sebagai agen antioksidan yaitu, asam fenolik, flavonoid dan *phenolic profil monoterpen*. Di dalam ekstrak buah terdapat sepuluh asam fenolik (*gallic, vanillic, p-coumaric, chlorogenic, syringic, Rosmarinic, trans-2-hydroxycinnamic, ferulic, p-coumaric, dan trans-sinamat asam*) dan lima flavonoid (*gallate epicatechin, catechin, rutin, naringin, dan flavon*). Di dalam ekstrak kulit terdapat sembilan fenolik asam (*gallic, hidroksibenzoat, syringic, vanillic, Rosmarinic, trans-2-hydroxycinnamic, trans-sinamat, dan p-coumaric dan ferulic*), lima flavonoid (*epicatechin, catechin, rutin, naringin, dan flavon*), dan satu fenolik alkohol (*tyrosol*). *P-coumaric* dan asam ferulat adalah senyawa fenolik yang paling berlimpah dari *Citrus aurantium L.* dan juga flavonoid (Iness dan Brahim, 2013 dalam Ridwansyah, 2015).

Di dalam buah jeruk manis terdapat senyawa bioaktif yang paling utama yaitu vitamin C, karotenoid, minyak atsiri dan berbagai senyawa fenolik yaitu flavanone glikosida, dan asam *hydroxycinnamic* serta naringin dan hesperidin yang disebut sebagai flavonoid jeruk paling utama. Bahkan, dalam beberapa penelitian senyawa flavonoid merupakan karakteristik utama dari *Citrus sp* (Iness dan Brahim, 2013).

Tabel 2.3 Kandungan Kimia Jus Jeruk Manis

Volatile Compounds	RI <sup>a</sup>	RI <sup>b</sup>	Juice	Identification
$\alpha$ -thujene	928	1035	$1.03 \pm 0.04^a$	IR. SM. Co-CG
Tricyclen	930	1015	$0.68 \pm 0.18^a$	IR. Co-CG. SM
$\alpha$ -pinene	939	1032	$0.55 \pm 0.01^a$	IR. Co-CG. SM
$\beta$ -pinene	980	1118	-	IR. SM. Co-CG
Sabinene	975	1132	-	CG – SM
Myrcene	991	1174	$0.68 \pm 0.16^a$	IR. SM. Co-CG
$\alpha$ -phellandrene	1006	1176	$1.84 \pm 0.04^a$	CG – SM
$\alpha$ -terpinene	1018	1188	-	IR. CG – SM
<b>Limonene</b>	<b>1030</b>	<b>1203</b>	<b><math>91.61 \pm 0.97^a</math></b>	<b>IR. SM. Co-CG</b>
1-8 cineole	1033	1213	$0.31 \pm 0.04^b$	IR. SM. Co-CG
E- $\beta$ -ocimene	1050	1266	-	IR. CG – SM
Terpinolene	1088	1290	-	IR. SM. Co-CG
Cis-linalool oxide	1074	1478	$0.49 \pm 0.23^a$	CG – SM
Trans-linalool oxide	1088	1450	$0.21 \pm 0.01^a$	CG – SM
Linalool	1098	1553	-	IR. SM. Co-CG
Linalyl acetate	1257	1556	-	IR. SM Co-CG
Bornyl acetate	1270	1590	-	CG – SM
Terpinene-4-ol	1419	1612	-	CG – SM
$\beta$ -caryophyllene	1178	1611	-	CG – SM
$\gamma$ -elemene	1492	1623	-	CG – SM
Neral	1240	1694	-	CG – SM
$\beta$ -farnesene	1456	1696	-	CG – SM
$\alpha$ -terpineol	1189	1709	$0.38 \pm 0.08^b$	IR. SM. Co-CG
Neryl acetate	1385	1733	$0.36 \pm 0.06^a$	IR. SM. Co-CG
$\Delta$ -cadinene	1523	1755	-	CG – SM
Geranyl acetate	1383	1765	-	IR. SM. Co-CG
Nerol	1228	1797	-	CG – SM
Geraniol	1255	1857	-	IR. SM. Co-CG
E-nerolidol	1566	2030	-	CG – SM
Oxyde de caryophyllene	1581	2008	$1.42 \pm 0.51^a$	IR. CG – SM
E.Z. farnesyl acetate	1818	2198	-	CG – SM
NI			$0.44 \pm 0.05$	

(Iness and Brahim, 2013)

Berdasarkan tabel 2.3 di atas, terdapat dua belas komponen yang teridentifikasi dalam jus mewakili 99,56% dari total aroma. Aroma jus ini didominasi oleh Limonene (91,61%),  $\alpha$ -phellandrene (1,84%), dan  $\alpha$ -thujene (1,03%) sebagai komponen mayor dalam jus jeruk manis (Iness dan Brahim 2013).

Tabel 2.4 Konten (mg/g) dan Presentase (%) Fenolik Jeruk Manis

Phenolic Compounds	Peel %	mg/g	Juice %	mg/L
<b>Phenolic acids</b>	<b>73.80 ± 3.33<sup>a</sup></b>	<b>1.03 ± 0.02</b>	<b>71.25 ± 0.25<sup>a</sup></b>	<b>473.89 ± 0.30</b>
Gallic acid	1.84 ± 0.25b	0.03 ± 0.01	13.05 ± 0.01a	84.53 ± 0.07
Hydroxybenzoic acid	1.13 ± 0.65b	0.02 ± 0.01	4.05 ± 0.11a	27.88 ± 0.05
Chlorogenic acid	8.63 ± 0.13a	0.12 ± 0.01	—	—
Syringic acid	1.69 ± 0.46b	0.02 ± 0.01	2.24 ± 0.00a	13.75 ± 0.1
Vanilic acid	1.75 ± 0.57b	0.02 ± 0.01	2.61 ± 0.04a	17.19 ± 0.01
Rosmarinic acid	5.58 ± 0.65a	0.08 ± 0.02	5.43 ± 0.10a	36.84 ± 0.02
Trans-2-Hydroxycinnamic acid	3.15 ± 0.28a	0.04 ± 0.01	4.56 ± 0.05a	30.69 ± 0.20
Trans-cinnamic acid	1.56 ± 0.65b	0.02 ± 0.01	2.58 ± 0.01a	15.64 ± 0.09
<b><i>p</i>-Coumaric acid</b>	<b>24.68 ± 2.64a</b>	0.34 ± 0.01	18.02 ± 0.22b	116.13 ± 0.18
<b>Ferulic acid</b>	<b>23.79 ± 3.27a</b>	0.33 ± 0.02	19.04 ± 0.22b	131.24 ± 0.21
<b>Flavonoids</b>	<b>23.02 ± 3.83a</b>	<b>0.33 ± 0.07</b>	<b>23.13 ± 1.11a</b>	<b>136.91 ± 0.17</b>
Epicatechin	2.77 ± 0.83b	0.04 ± 0.02	5.36 ± 0.15a	36.47 ± 0.05
Catechin	3.17 ± 0.27a	0.04 ± 0.01	3.16 ± 0.08a	20.24 ± 0.09
Rutin	9.91 ± 1.18a	0.14 ± 0.03	5.98 ± 0.19b	37.21 ± 0.10
Naringin	5.23 ± 1.15a	0.07 ± 0.02	5.59 ± 0.04a	35.05 ± 0.12
Flavone	1.95 ± 1.98a	0.03 ± 0.03	1.19 ± 0.01a	7.96 ± 0.01
<b>Phenolic monoterpenes</b>	—	—	<b>3.51 ± 0.17a</b>	<b>23.54 ± 0.03</b>
Tyrosol	—	—	3.51 ± 0.17a	23.54 ± 0.03
Unknown	3.18 ± 0.50	0.04 ± 0.01	3.62	22.79 ± 0.08
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>1.40 ± 0.09</b>	<b>100</b>	<b>657.13 ± 0.27</b>

(Iness dan Brahim, 2013)

Berdasarkan tabel 2.4 fenolik utama dari kulit dan jus jeruk manis adalah Phenolic acids yaitu sebesar 73,8% (1,03mg/g) dalam kulit jeruk manis dan 71,25% (473,89mg/L), diikuti oleh flavonoids (23,02%; 0,33mg/g dalam kulit) dan (23,13%; 136,91mg/L dalam jus). *p*-Coumaric acid dan ferulic acid adalah



komponen fenolik dari *Citrus aurantium L.* yang paling melimpah dengan kadar 24,68% dan 23,79% masing-masing dalam kulit dan jus jeruk manis (Iness dan Brahim, 2013).

Kadar vitamin C atau asam askorbat yang terdapat dalam sari buah jeruk manis berkisar 40-70 mg per 100 ml, dan semakin tua buah jeruk manis kandungan vitamin C nya akan berkurang akan tetapi rasanya akan semakin manis. Hasil perhitungan kadar vitamin C yang dilakukan oleh Firmansyah, 2014 bahwa kadar vitamin C pada jeruk manis sebesar 194,97 mg/100 g dan lebih tinggi daripada kadar vitamin C pada jeruk nipis maupun jenis jeruk lainnya (Firmansyah, 2014).

### 2.3.3 Interaksi Antioksidan dalam Jeruk Manis (*Citrus aurantium L.*) dan Asap Rokok

Biomarker mengenai hubungan antioksidan dan asap rokok terdiri dari tiga kategori yaitu stres oksidatif, kerusakan DNA dan perubahan fungsi endotel. Biomarker dari stres oksidatif sendiri terdiri dari antibodi *Low Density Lipoprotein* (LDL) teroksidasi, kuantitas malondialdehida (MDA) dan *thiobarbituric reactive substances* (TBARS). Asap rokok dapat mengakibatkan peningkatan LDL teroksidasi, MDA dan TBARS dan selanjutnya akan meningkatkan stres oksidatif dan ketidakseimbangan proses imun. Asap rokok juga menyebabkan perubahan fungsi endotel menjadi abnormal dan terjadi peningkatan adhesi leukosit ke endotel (Kelly, 2002 dalam Hapsari, 2010).

Hiperplasia atau peningkatan jumlah sel epitel bronkus merupakan salah satu akibat adanya stres oksidatif meliputi aktivasi dari *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) yang berperan dalam proses proliferasi dan diferensiasi sel

sehingga terjadi hiperplasia pada epitel bronkus. Aktivasi dari EGFR akan menghambat apoptosis sel bersilia dan mengirim sinyal pada IL-13 untuk mendiferensiasikan sel-sel bersilia menjadi sel goblet. Selain itu, aktivasi dari EGFR akan menginduksi gen MUC5AC yang menyebabkan sintesis mukus dan hiperplasia sel goblet (Handaru, Sri dan Srini, 2010).

Antioksidan dapat didefinisikan sebagai senyawa mampu menghambat reaksi oksidasi zat yang bersifat radikal bebas atau suatu senyawa yang dapat melindungi tubuh manusia terhadap kerusakan oleh ROS. Antioksidan merupakan inhibitor dari proses oksidasi, bahkan pada konsentrasi yang relatif kecil dan dengan demikian memiliki peran fisiologis yang beragam dalam tubuh (Shiv, 2011).

Secara umum, antioksidan bertindak dengan rute berikut: (1) Menghambat reaksi rantai misalnya,  *$\alpha$ -tokoferol* yang bertindak dalam fase lipid untuk menjebak radikal bebas, (2) Dengan mengurangi konsentrasi spesies oksigen reaktif, (3) Dengan pembilasan, memulai radikal superoksida dismutase yang bertindak dalam fase lipid untuk perangkap superoksida radikal bebas, (4) Dengan *chelating* transisi katalis logam: sekelompok senyawa yang bertindak dengan menyerap logam transisi (Shiv, 2011).

Jeruk manis (*Citrus aurantium L.*) banyak mengandung vitamin C atau asam askorbat, flavonoid seperti hesperidin dan naringin serta limonene sebagai antioksidan utama dalam meredam ROS dan menghambat terjadinya peroksidase lipid yang terjadi di dalam sel sehingga dapat melindungi sel-sel dari kerusakan oksidatif (Ridwansyah, 2015; Hasniy, 2009; Handaru, *et. al*, 2010).

Kandungannya yang kaya akan enzim pektin pada jeruk manis juga bisa menurunkan LDL (Suwanto, 2010 dalam Ridwansyah 2015).

#### 2.4 Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus strain wistar*)

Menurut Adiyati (2011) dalam Vanessa (2014), hewan coba merupakan hewan yang dikembang biakkan untuk digunakan sebagai hewan uji coba. Tikus sering digunakan pada berbagai macam penelitian medis selama bertahun-tahun. Hal ini dikarenakan tikus memiliki karakteristik genetik yang unik, mudah berkembang biak, murah serta mudah untuk mendapatkannya. Tikus merupakan hewan yang melakukan aktivitasnya pada malam hari (*nocturnal*) (Adiyati, 2011 dalam Vanessa, 2014).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau biasa dikenal dengan nama lain *Norway Rat* berasal dari wilayah Cina dan menyebar ke Eropa bagian barat. Pada wilayah Asia Tenggara, tikus ini berkembang biak di Filipina, Indonesia, Laos, Malaysia dan Singapura (Adiyati, 2011 dalam Vanessa 2014).

Lebih dari 90% dari semua hewan uji yang digunakan di dalam berbagai penelitian adalah binatang pengerat, terutama mencit (*Mus musculus L.*) dan tikus (*Rattus norvegicus L.*). Hal ini disebabkan karena secara genetik, manusia dan kedua hewan uji tersebut memiliki banyak sekali kemiripan. Tikus putih sering digunakan dalam menilai mutu protein, toksisitas, karsinogenik, dan kandungan pestisida dari suatu produk bahan pangan hasil pertanian (Wolfenshon dan Lloyd, 2013).

Terdapat beberapa galur tikus yang sering digunakan dalam penelitian. Galur-galur tersebut antara lain: Wistar, Sprague-Dawley, Long Evans, dan Holdzman. Jenis mencit dan tikus yang paling umum digunakan adalah jenis

albino galur Sprague Dawley dan galur Wistar seperti terlihat pada gambar 2.11 (Wolfenshon dan Lloyd, 2013).

Saat ini, beberapa strain tikus digunakan dalam penelitian di laboratorium hewan coba di Indonesia, antara lain: Wistar; (asalnya dikembangkan di Institut Wistar), yang turunannya dapat diperoleh di Pusat Teknologi Dasar Kesehatan dan Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik Badan Litbangkes; Sprague-Dawley; (tikus albino yang dihasilkan di tanah pertanian Sprague-Dawley), yang dapat diperoleh di laboratorium Badan Pengawasan Obat dan Makanan dan Pusat Teknologi Dasar Kesehatan Badan Litbangkes (Ridwan dalam Jurnal Indonesia *Medical Association*, 2013).

Tikus *Wistar* saat ini menjadi salah satu strain tikus yang paling populer yang digunakan untuk penelitian laboratorium. Hal ini ditandai dengan kepala yang lebar, telinga yang panjang dan memiliki panjang ekor yang selalu kurang dari panjang tubuhnya. Galur tikus *Sprague Dawley* dikembangkan dari tikus galur *Wistar*. Tikus *Wistar* lebih aktif (agresif) daripada jenis lain seperti *Sprague Dawley* (Sirois, 2005 dalam Vanessa 2014).



(Vanessa, 2014)

Gambar 2.6  
Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*)



Adapun taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Divisi	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> L.
Galur	: Wistar (Vanessa, 2014)

Tikus putih atau yang lebih dikenal dengan tikus albino ini lebih banyak dipilih karena tikus yang dilahirkan dari perkawinan antara tikus albino jantan dan betina mempunyai tingkat kemiripan genetik yang besar, yaitu 98%, meskipun sudah lebih dari 20 generasi. Bahkan setelah terjadi perkawinan tertutup di antara tikus albino ini mereka masih mempunyai kemiripan genetik yang sangat besar yaitu 99,5%. Hal ini menyebabkan mereka dikatakan hampir menyerupai hewan hasil klon (Vanessa, 2014).

Tabel 2.5 Data Fisiologis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Nilai Fisiologis	Kadar
Berat tikus dewasa	Jantan 450-520 gram Betina 250-300 gram
Kebutuhan makan	5-10g/100g berat badan
Kebutuhan minum	10 ml/100g berat badan
Jangka hidup	3-4 tahun
Temperatur rektal	36 <sup>0</sup> C – 40 <sup>0</sup> C
Detak jantung	250-450 kali/menit
Tekanan darah	Sistol : 84-134 mmHg Diastol : 60mmHg
Laju pernapasan	70-115kali/menit
Serum protein (g/dl)	5,6-7,6 g/dl
Albumin (g/dl)	3,8-4,8 g/dl

Globulin (g/dl)	1,8-3 g/dl
Glukosa (mg/dl)	50-135 mg/dl
Nitrogen urea darah (mg/dl)	15-21 mg/dl
Kreatinin (mg/dl)	0,2-0,8 mg/dl
Total bilirubin (mg/dl)	0,2-0,55 mg/dl
Kolesterol (mg/dl)	40-130 mg/dl

(Suzanne, 2012)

Tabel 2.6 Perbandingan Sistem Respirasi Tikus dan Manusia

Ciri – ciri		Tikus	Manusia
<b>Makroskopik</b>	Lobus paru	4 Kanan, 1 Kiri	3 Kanan, 2 Kiri
	Pembagian Saluran Napas	13 – 17	17 – 21
	Pola Percabangan Saluran Napas	Monopodial	Dikotom
	Diameter Bronkus Utama (mm)	1	10 – 15
	Diameter Bronkiolus Terminalis (mm)	0,01	0,6
<b>Jaringan Tissue</b>	Bronkiolus Respiratorius	- / 1	Ada
	Parenkim paru / Volume total paru (%)	18	12
	Alveoli ( $\mu\text{m}$ )	39 – 80	200 – 400
	Ketebalan <i>Blood-Gas barrier</i> ( $\mu\text{m}$ )	0,32	0,62
	Epitel Trakea		
<b>Sel Epitel Saluran Napas</b>	Ketebalan epitel ( $\mu\text{m}$ )	11 – 14	50 – 100
	Sel silia	39	49
	Sel <i>clara</i>	49	
	<b>Sel goblet</b>	<b>5</b>	<b>45</b>
	Sel serosa	1	1
	Sel basal (%)	10	33
	Lain-lain (%)	1	
	Epitel Intrapulmonal Proksimal		
	Ketebalan epitel ( $\mu\text{m}$ )	8 – 17	40 – 50
	Sel silia	28 – 36	37
	Sel <i>clara</i>	59 – 61	
	<b>Sel goblet</b>	<b>5</b>	<b>50</b>
	Sel serosa	1	3
	Sel basal (%)	1	32
	Lain-lain (%)	2 – 14	18
	Bronkiolus Terminalis		
	Ketebalan epitel ( $\mu\text{m}$ )	7 – 8	Tidak tetap
	Sel silia	20 – 40	52

Sel <i>clara</i>	60 – 80	
Sel goblet	0	
Sel serosa	0	35
Sel basal (%)	1	1
Lain-lain (%)	0	13

(Suzanne, 2012)

